



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 30 989 A 1**

⑤ Int. Cl.⁶:
C 07 D 405/12
C 07 D 295/04
A 61 K 31/495
// (C07D 405/12,
311:06,209:10)

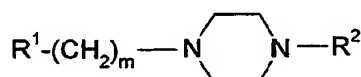
②① Aktenzeichen: 197 30 989.5
②② Anmeldetag: 18. 7. 97
④③ Offenlegungstag: 21. 1. 99

DE 197 30 989 A 1

⑦① Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:
Böttcher, Henning, Dr., 64287 Darmstadt, DE;
Bartoszyk, Gerd, 64331 Weiterstadt, DE; Greiner,
Hartmut, Dr., 64331 Weiterstadt, DE; Seyfried,
Christoph, Dr., 64342 Seeheim-Jugenheim, DE

- ⑤④ Piperazin-Derivate
⑤⑦ Piperazin-Derivate der Formel I

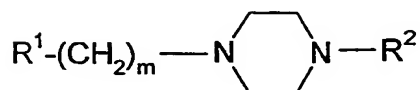


worin

R^1 , m, k und R^2 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT_{1A}-Agonisten und zeigen 5-HT-reuptake hemmende Wirkungen und eignen sich zur Behandlung und Prophylaxe von Angstzuständen, Depressionen, Schizophrenie, Zwangsvorstellungen, tardiven Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängigen Erinnerungsstörungen, zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten, wie auch zur Behandlung und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien.

DE 197 30 989 A 1

Die Erfindung betrifft Piperazin-Derivate der Formel I



worin

R¹ einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach durch Hal, CN, A, AO, OH, CONH₂, CONHA, CONA₂, COOH, COOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂NH₂, CH₂NHA und/oder CH₂NA₂ substituierten Indol-3-yl-rest,

R² unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, AO, OH, Hal, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂OH, CH₂OA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NA₂, COOH und/oder COOA substituiertes 2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl oder 2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl,

Hal F, Cl, Br oder I,

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann oder Cycloalkyl mit 3–10 C-Atomen,

m 2, 3 oder 4

bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Die Verbindungen der Formel I beeinflussen die serotoninerge Transmission. Da die Verbindungen auch die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, eignen sie sich insbesondere als Antidepressiva und Anxiolytika. Die Verbindungen zeigen serotonin-agonistische und -antagonistische Eigenschaften. Sie hemmen die Bindung von tritierten Serotoninliganden an hippocampale Rezeptoren (Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143–155) und hemmen die synaptosomale Serotoninwiederaufnahme (Sherman et al., Life Sci. 23 (1978), 1863–1870). Außerdem treten Veränderungen der DOPA-Akkumulation im Striatum und der 5-HT-Akkumulation in verschiedenen Gehirnregionen auf (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31–41). Die 5-HT_{1A}-antagonistische Wirkung wird in vitro z. B. durch Hemmung der durch 8-OH-DPAT-verursachten Aufhebung der elektrisch induzierten Kontraktion des Meerschweinchenileums nachgewiesen (Fozard und Kilbinger, Br. J. Pharmacol. 86 (1985) 601P). Ex-vivo dient zum Nachweis der 5-HT_{1A}-antagonistischen Wirkung die Hemmung der durch 8-OH-DPAT verminderten 5-HTP-Akkumulation (Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31–41) und die Antagonisierung der durch 8-OH-DPAT-induzierten Effekte im Ultraschallvokalisationstest (DeVry, Psychopharmacol. 121 (1995), 1–26).

Zum ex-vivo Nachweis der Serotoninwiederaufnahmehemmung wird die synaptosomale Aufnahmehemmung (Wong et al., Neuropsychopharmacol. 8 (1993), 23–33) und der p-Chloramphetaminantagonismus (Fuller et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 212 (1980), 115–119) herangezogen. Weiterhin treten analgetische und blutdrucksenkende Wirkungen auf.

Die Verbindungen sind daher geeignet für die Behandlung von Schizophrenie, kognitiven Defiziten, Angst, Depressionen, Übelkeit, tardiver Dyskinesien, Magen-Darm-Trakt-Störungen, Lernstörungen, altersabhängigen Erinnerungsstörungen, Psychosen und zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD) und Eßstörungen (z. B. Bulimie). Sie zeigen Wirkungen auf das Zentralnervensystem, vor allem zusätzliche 5-HT_{1A}-agonistische und 5-HT-Reuptake hemmende Wirkungen. Ebenso eignen sie sich zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Sind sie jedoch auch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Eßstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Gegenstand der Erfindung sind Piperazinderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I, ausgewählt aus der Gruppe

- a) 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-indol-5-carbonitril;
- b) 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-5-fluor-indol;
- c) 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-indol-5-carbonitril;
- d) 3-[4-[4-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-indol-5-carbonitril;

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z. B. A, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 10, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z. B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-

2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, ferner auch Fluormethyl, Difluormethyl, Trifluormethyl, 1,1,1-Trichlorethyl oder Pentafluorethyl.

Cycloalkyl bedeutet insbesondere z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder 1-Adamantyl.

OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy. NHA ist vorzugsweise Methylamino, ferner Ethylamino, Isopropylamino, n-Butylamino, Isobutylamino, sek.-Butylamino oder tert.-Butylamino. NA_2 bedeutet vorzugsweise Dimethylamino, ferner N-Ethyl-N-methylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino oder Di-n-butylamino. Daraus resultierend bedeutet CO-NHA vorzugsweise N-Methylcarbamoyl oder N-Ethyl-carbamoyl; CO- NA_2 vorzugsweise N,N-Dimethylcarbamoyl oder N,N-Diethylcarbamoyl.

Ial bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor. k bedeutet 0 oder 1, vorzugsweise 0. m bedeutet 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 3 oder 4.

Der Rest R^1 bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder ein- oder zweifach, insbesondere jedoch einfach, durch Hal, CN, A, AO, OH, CONH_2 , CONHA, CONA_2 , COOH , COOA , CH_2OH , CH_2OA , CH_2NH_2 , CH_2NHA und/oder CH_2NA_2 substituiertes oder 3-Indolyl. Vorzugsweise ist der Indolrest in 5-Stellung, ferner auch in der 6- oder 7-Stellung substituiert.

R^1 bedeutet daher vorzugsweise 2- oder 3-Indolyl, 5- oder 6-Methyl-indol-2-yl, 5- oder 6-Methyl-indol-3-yl, 5- oder 6-Methoxy-indol-2-yl, 5- oder 6-Methoxy-indol-3-yl, 5- oder 6-Hydroxy-indol-2-yl, 5- oder 6-Hydroxyindol-3-yl, 5- oder 6-Fluor-indol-2-yl, 5- oder 6-Fluor-indol-3-yl, 5- oder 6-Cyan-indol-2-yl, 5- oder 6-Cyan-indol-3-yl, 5- oder 6-Chlor-indol-2-yl, 5- oder 6-Chlor-indol-3-yl, 5- oder 6-Carboxy-indol-2-yl, 5- oder 6-Carboxy-indol-3-yl, 5- oder 6-Methoxycarbonyl-indol-2-yl, 5- oder 6-Methoxycarbonyl-indol-3-yl, 5- oder 6-Hydroxymethyl-indol-2-yl, 5- oder 6-Hydroxymethyl-indol-3-yl, 5- oder 6-Aminomethyl-indol-2-yl, 5- oder 6-Amino-methyl-indol-3-yl, ferner 5- oder 6-Brom-indol-2-yl, 5- oder 6-Brom-indol-3-yl, 5- oder 6-Ethyl-indol-2-yl, 5- oder 6-Ethyl-indol-3-yl, 5- oder 6-Trifluormethyl-indol-2-yl, 5- oder 6-Trifluormethyl-indol-3-yl, 5- oder 6-Isopropyl-indol-2-yl, 5- oder 6-Isopropyl-indol-3-yl, 5- oder 6-Dimethylamino-indol-3-yl oder 5- oder 6-Dimethylamino-indol-2-yl, 5- oder 6-Ethoxy-indol-3-yl oder 5- oder 6-Ethoxy-indol-2-yl.

Der Rest R^2 bedeutet vorzugsweise unsubstituiertes oder einfach durch A, AO, OH, Hal, CN, NO_2 , NH_2 , NHA, NA_2 , COA, CONH_2 , CONHA, CONA_2 , CH_2OH , CH_2OA , CH_2NH_2 , CH_2NHA , CH_2NA_2 , COOH und/oder COOA substituiertes 2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl oder 2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl.

Vorzugsweise kommen als Substituenten A, AO, OH, Hal, CN, NH_2 , NHA, NA_2 oder auch CH_2OH in Frage.

R^2 bedeutet daher vorzugsweise 2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl oder 2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl, 7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl, 7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl, 7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl, 7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl, 5-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl, 6-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl, 5-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl, 7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl, 7-Dimethylamino-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl, 7-Hydroxymethyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl oder auch 7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl.

Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die in einem Molekül mehrfach auftreten können, gleich oder verschieden sein können, d. h. unabhängig voneinander sind.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Formeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch in Ia R^1 unsubstituiertes 3-Indolyl ist;

in Ib R^1 in 5-Position substituiertes 3-Indolyl ist;

in Ic k 0 und

m 4 bedeuten;

in Id k 1 und

m 3 bedeuten;

in Ie R^1 eine in Ib angegebene Bedeutung hat und der Substituent Hal, Methoxycarbonyl, CN oder Carboxy ist;

in If R^2 2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl ist;

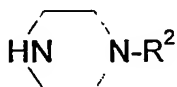
in Ig R^2 2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl ist;

in Ih R^2 eine in If angegebene Bedeutung hat, wobei in Position 7 ein weiterer Substituent vorliegt;

in Ii R^2 eine in Ig angegebene Bedeutung hat, wobei in Position 7 ein weiterer Substituent vorliegt;

in Ij R^2 eine in Ih oder Ii angegebene Bedeutung hat, und der Substituent Hal oder OH ist.

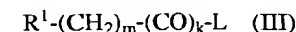
Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Piperazin-Derivaten der Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II

worin

R^2 die angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel III



worin

L Cl, Br, I, OH, OCOA , OCOPh , OSO_2A , OSO_2Ar , wobei Ar für Phenyl oder Toly und A für Alkyl stehen, oder eine andere reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet und

R^1 , m und k die angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,
oder daß man in einer reduktiven Aminierung eine Verbindung der Formel VIII

5 $R^1-(CH_2)_{m-1}-CHO$ (IV)

worin

R^1 und m die bereits angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel der Formel II umsetzt,
oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt,
oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt,
und/oder daß man gegebenenfalls einen Rest R^1 und/oder R^2 in einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt, indem
15 man z. B. eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CN-, COOH- oder COOA-Gruppe derivatisiert und/oder daß man z. B. ein primäres oder sekundäres N-Atom alkyliert und/oder daß man eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt im übrigen nach an sich bekannten Methoden, wie sie in der Literatur (z. B. in Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart;
20 Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; DE-OS 41 01 686) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschtenfalls auch in situ gebildet werden, derart, daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25 In den Verbindungen der Formeln III, V und VI sind die Reste L, X^1 und X^2 vorzugsweise Cl oder Br; sie können jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z. B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (z. B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy).

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln
30 II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Die Piperazin-Derivate der Formel II sind größtenteils bekannt. Sofern sie nicht käuflich zu erwerben oder bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Sie können beispielsweise durch Umsetzung von Bis-(2-chlorethyl)-amin oder Bis-(2-chlorethyl)-ammoniumchlorid mit Amino-substituierten Benzopyranverbindungen hergestellt werden.

35 Die Indol-Derivate der Formel III sind größtenteils bekannt und teilweise auch käuflich zu erwerben. Ferner kann man die Verbindungen durch elektrophile oder in bestimmten Fällen auch nukleophile aromatische Substitutionen aus bekannten Verbindungen herstellen. Als Ausgangssubstanz dient vorzugsweise eine entsprechende Indol-3-alkansäure (herstellbar analog einer Japp-Klingemann-Typ Fischer Indolsynthese, vgl. dazu Bötcher et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 4020-4026 oder Iyer et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 1973, 872-878). Primäre Alkohole der Formel $R^1-(CH_2)_m-OH$ sind z. B. durch Reduktion der entsprechenden Carbonsäuren oder ihrer Ester erhältlich. Behandeln mit Thionylchlorid,
40 Bromwasserstoff, Phosphortribromid oder ähnlichen Halogenverbindungen liefert die entsprechenden Halogenide der Formel $R^2-(CH_2)_m-Hal$. Die entsprechenden Sulfonyloxyverbindungen sind erhältlich aus den Alkoholen durch Umsetzung mit den entsprechenden Sulfonsäurechloriden.

Die Iodverbindungen der Formel $R^1-(CH_2)_m-I$ sind z. B. durch Einwirkung von Kaliumiodid auf die zugehörigen p-Toluolsulfonsäureester erhältlich. Die Amine der Formel $R^1-(CH_2)_m-NH_2$ sind z. B. aus den Halogeniden mit Phthalimidkalium oder durch Reduktion der entsprechenden Nitrile herstellbar.

Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Man kann ohne Gegenwart eines Lösungsmittels die Komponenten miteinander verschmelzen, gegebenenfalls im geschlossenen Rohr oder im Autoklaven. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen
50 in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z. B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

60 Gegebenenfalls ist es notwendig, vor der Durchführung dieser Reaktion weitere enthaltene Aminogruppen durch Einführung von geeigneten Schutzgruppen vor einer Alkylierung oder Acylierung zu schützen. Der Ausdruck Aminoschutzgruppe ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Da dem Fachmann solche Schutzgruppen sowie die Einführung und Abspaltung dieser aus zahlreichen Literaturstellen und Lehrbüchern wohl bekannt sind, muß an dieser Stelle darauf nicht näher eingegangen werden.

Verbindungen der Formel I lassen sich weiterhin durch reduktive Aminierung von Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel II erhalten. Die Ausgangsstoffe der Formeln IV und II sind teilweise bekannt. Sofern sie nicht

bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Die reduzierende Aminierung kann in Gegenwart von Reduktionsmitteln wie zum Beispiel NaBH_3CN und $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ durchgeführt werden.

Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, indem man ein Vorprodukt, das anstelle von Wasserstoffatomen eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und $+250^\circ$ in Gegenwart mindestens eines inerten Lösungsmittels. Reduzierbare (durch Wasserstoff ersetzbare) Gruppen sind insbesondere Sauerstoff in einer Carbonylgruppe, Hydroxyl, Arylsulfonyloxy (z. B. p-Toluolsulfonyloxy), N-Benzolsulfonyl, N-Benzyl oder O-Benzyl.

Es ist grundsätzlich möglich, Verbindungen, die nur eine, oder solche, die nebeneinander zwei oder mehr der oben angeführten Gruppen bzw. zusätzlichen Bindungen enthalten, reduktiv in eine Verbindung der Formel I überzuführen; dabei können gleichzeitig Substituenten in der Gruppe I, die in der Ausgangsverbindung enthalten sind, reduziert werden. Vorzugsweise bedient man sich hierzu des naszierenden Wasserstoffs oder komplexer Metallhydride, ferner der Reduktion nach Wolff-Kishner sowie der Reduktionen mit Wasserstoffgas unter Übergangsmetallkatalyse.

Wird als Reduktionsmittel naszierender Wasserstoff verwendet, so kann man diesen z. B. durch Behandlung von Metallen mit schwachen Säuren oder mit Basen erzeugen. So kann man z. B. ein Gemisch von Zink mit Alkalilauge oder von Eisen mit Essigsäure verwenden. Geeignet ist auch die Verwendung von Natrium oder einem anderen Alkalimetall gelöst in einem Alkohol wie Ethanol, Isopropanol, Butanol, Amyl- oder Isoamylalkohol oder Phenol. Man kann ferner eine Aluminium-Nickel-Legierung in alkalisch-wässriger Lösung, gegebenenfalls unter Zusatz von Ethanol, verwenden. Auch Natrium- oder Aluminiumamalgam in wässrig-alkoholischer oder wässriger Lösung sind zur Erzeugung des naszierenden Wasserstoffs geeignet. Die Umsetzung kann auch in heterogener Phase durchgeführt werden, wobei man zweckmäßig eine wässrige und eine Benzol- oder Toluol-Phase verwendet.

Als Reduktionsmittel können ferner besonders vorteilhaft komplexe Metallhydride, wie LiAlH_4 , NaBH_4 , Diisobutylaluminiumhydrid oder $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$ sowie Diboran eingesetzt werden, falls erwünscht unter Zusatz von Katalysatoren wie BF_3 , AlCl_3 oder LiBr . Als Lösungsmittel eignen sich hierfür insbesondere Ether wie Diethylether, Di-n-butylether, THF, Dioxan, Diglyme oder 1,2-Dimethoxyethan sowie Kohlenwasserstoffe wie Benzol. Für die Reduktion mit NaBH_4 sind in erster Linie Alkohole wie Methanol oder Ethanol, ferner Wasser sowie wässrige Alkohole als Lösungsmittel geeignet. Nach diesen Methoden reduziert man vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -80 und $+150^\circ$, insbesondere zwischen etwa 0 und etwa 100° .

Darüber hinaus ist es möglich, bestimmte Reduktionen durch Verwendung von H_2 -Gas unter katalytischer Wirkung von Übergangsmetallen, wie z. B. Raney-Ni oder Pd durchzuführen. Man kann auf diese Weise z. B. Cl, Br, I, SH oder in bestimmten Fällen auch OH-Gruppen durch Wasserstoff ersetzen. Ebenso können Nitrogruppen durch katalytische Hydrierung mit Pd/ H_2 in Methanol in NH_2 -Gruppen umgewandelt werden.

Verbindungen, die sonst der Formel I entsprechen, aber anstelle eines oder mehrerer H-Atome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthalten, können zu den Verbindungen der Formel I solvolysiert, insbesondere hydrolysiert werden.

Weiterhin kann man eine Verbindung der Formel I nach an sich bekannten Methoden in eine andere Verbindung der Formel I umwandeln.

Verbindungen der Formel I, worin R^1 einen durch CONH_2 , CONHA oder CONA_2 substituierten Rest bedeutet, können durch Derivatisierung entsprechender substituierter Verbindungen der Formel I durch partielle Hydrolyse erhalten werden. Ferner ist es möglich, Cyan-substituierte Verbindungen der Formel I zunächst zu Säuren zu hydrolysieren und die Säuren mit primären oder sekundären Aminen zu amidieren. Bevorzugt ist die Umsetzung der freien Carbonsäure mit dem Amin unter den Bedingungen einer Peptidsynthese. Diese Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z. B. eines Carbodiimids wie Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethyl-carbodiimid, ferner Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40° , vorzugsweise zwischen 0 und 30° . Anstelle der Säure bzw. des Amids können auch reaktionsfähige Derivate dieser Stoffe in die Reaktion eingesetzt werden, z. B. solche, in denen reaktive Gruppen intermediär durch Schutzgruppen blockiert sind.

Die Säuren können auch in Form ihrer aktivierten Ester verwendet werden, die zweckmäßig in situ gebildet werden, z. B. durch Zusatz von 1-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid.

So können auch beispielweise cyan-substituierte Indolreste zu Carboxyindol- oder Carboxamido-indolreste hydrolysiert werden.

Besonders günstig ist es aber auch in umgekehrter Weise, durch Wasserabspaltung, ausgehend von den Amidinen, z. B. mittels Trichloracetylchlorid/ Et_3N [Synthesis (2), 184 (1985)] oder mit POCl_3 (J. Org. Chem. 26, 1003 (1961)), die Nitrile herzustellen.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine weiteren aciden

Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindung der Formel I und ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner Mittel, insbesondere pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze. Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers und bei der Bekämpfung von Krankheiten verwendet werden. Sie eignen sich zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Spannungszuständen, Depressionen, Angstzuständen, Schizophrenie, Magen-Darm-Trakt-Störungen, Übelkeit, tardiven Dyskinesien, Parkinsonismus und/oder Psychosen und von Nebenwirkungen bei der Behandlung der Hypertonie (z. B. mit α -Methyldopa). Ferner können die Verbindungen in der Endokrinologie und Gynäkologie Verwendung finden, z. B. zur Therapie von Akromegalie, Hypogonadismus, sekundärer Amenorrhoe, prämenstruellem Syndrom, unerwünschter puerperaler Laktation, weiterhin zur Prophylaxe und Therapie cerebraler Störungen (z. B. Migräne), insbesondere in der Geriatrie ähnlich wie gewisse Ergot-Alkaloide.

Insbesondere bevorzugt können sie auch als Therapeutika zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri), wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien und zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata eingesetzt werden.

Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (OCD), Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Eßstörungen wie Bulimie und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten, im Handel befindlichen Präparaten (z. B. Bromocriptin, Dihydroergocornin) verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,001 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die niedrigen Dosierungen liegen zwischen etwa 0,2 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,2 und 50 mg pro Dosierungseinheit. Die niedrigen Dosierungen (etwa 0,2 bis 1 mg pro Dosierungseinheit; etwa 0,001 bis 0,005 mg/kg Körpergewicht) kommen dabei insbesondere für die Verwendung als Migränemittel in Betracht; für die übrigen Indikationen werden Dosierungen zwischen 10 und 50 mg pro Dosierungseinheit bevorzugt. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte wurden dünnstschichtchromatographisch an Kieselgel erhalten. M⁺+1-Werte wurden durch FAB-MS (Fast-Atom-Bombardment-Massen-Spektroskopie) ermittelt.

Beispiel 1

Man löst 0.79 g (0.003 mol) 4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-piperazin [erhältlich z. B. durch Umsetzung von N,N-Bis-(2-chlorethyl)-amin mit 4-Amino-2-oxo-2H-1-benzopyran] und 0.80 g (0.003 mol) 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyan-indol [welche durch Reduktion von 3-(4-Chlorbutanoyl)-indol-5-carbonitril hergestellt werden kann] in 100 ml Acetonitril, gibt 0.50 ml (0.004 mol) Triethylamin sowie 1.20 ml (0.007 mol) Ethyldiisopropylamin zu und rührt über Nacht auf dem Dampfbad. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-indol-5-carbonitril, Dihydrochlorid, F. 284–285°.

Analog werden hergestellt:

- 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-indol,
- 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-5-fluor-indol,
- 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-5-chlor-indol,
- 3-[4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl]-5-methoxy-indol,

3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-ethoxy-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-fluor-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-chlor-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-methoxy-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-ethoxy-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonitril.

Beispiel 2

Ein Gemisch aus 8.3 g (0.031 mol) 4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-piperazin, Hydrochlorid (Herstellung wie in Beispiel 1 erwähnt), 7.70 g (0.033 mol) 3-(4-Chlorbutyl)-5-cyan-indol (Herstellung siehe Beispiel 1), 6.7 g (0.066 mol) Triethylamin, 11.3 ml (0.066 mol) Ethyl-diisopropylamin und 55 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon wird über Nacht bei einer Badtemperatur von 120–130° gerührt. Die Suspension wird dann in 4 l Eiswasser eingerührt und man erhält nach längerem Rühren kristallines 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonitril, F. 135–137°, als Dihydrochlorid, F. 282–284°.

Analog werden hergestellt:

3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonitril, Monohydrochlorid, F. 287–290°,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-methoxy-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-ethoxy-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-methoxy-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-ethoxy-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonitril.

Beispiel 3

Ein Gemisch aus 5.10 g (0.017 mol) Methansulfonsäure-4-(5-fluor-indol-3-yl)-butylester [erhältlich durch Umsetzung von 4-(5-Fluor-indol-3-yl)-butanol (erhältlich durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid von 4-(5-Fluor-indol-3-yl)-butansäure, die analog einer Japp-Klingemann-Reaktion dargestellt werden kann, in THF) mit Methansulfonsäurechlorid], 4.0 g (0.015 mol) 4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-piperazin, Hydrochlorid (erhältlich wie in Beispiel 1 beschrieben), 200 ml Acetonitril und 10.0 ml Triethylamin wird 30 Stunden lang auf dem Dampfbad unter Rühren umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-fluor-indol, Hydrochlorid, F. 293–295°.

Analog werden hergestellt:

3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-chlor-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-fluor-indol,
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-chlor-indol,
 3-{4-[4-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol,
 3-{4-[4-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-fluor-indol,
 3-{4-[4-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-fluor-indol,
 3-{4-[4-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-chlor-indol,
 3-{4-[4-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-6-chlor-indol.

Beispiel 4

Ein Gemisch aus 0.0098 Mol Methansulfonsäure-4-(5-methoxycarbonyl-indol-3-yl)-butylester (Herstellung wie in Beispiel 3 beschrieben) und 0.0097 Mol 4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-piperazin, wird in Acetonitril ca. 96 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird wie üblich aufgearbeitet und gereinigt. Man erhält so den 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester.

Analog erhält man:

3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester

3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäuremethylester.

Beispiel 5

Man kocht 1,8 g 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäuremethylester 30 Minuten mit 100 ml 2 n ethanischer KOH, arbeitet wie üblich auf und erhält 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure.

Analog erhält man:

3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Methoxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Fluor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Chlor-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure
 3-{4-[4-(7-Cyan-2-oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-6-carbonsäure.

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

Beispiel B: Suppositorien

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose,

Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

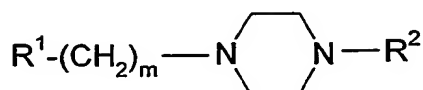
2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1 einen unsubstituierten oder einen ein- oder zweifach durch Hal, CN, A, AO, OH, CONH₂, CONHA, CONA₂, COOH, COOA, CH₂OH, CH₂OA, CH₂NH₂, CH₂NHA und/oder CH₂NA₂ substituierten Indol-3-yl-rest,

R^2 unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch A, AO, OH, Hal, CN, NO₂, NH₂, NHA, NA₂, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂, CH₂OH, CH₂OA, CH₂NH₂, CH₂NHA, CH₂NA₂, COOH und/oder COOA substituiertes 2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl oder 2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl,

Hal F, Cl, Br oder I,

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1–10 C-Atomen, das durch 1 bis 5 F- und/oder Cl-Atome substituiert sein kann oder Cycloalkyl mit 3–10 C-Atomen,

m 2, 3 oder 4

bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1

a) 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonitril;

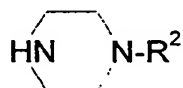
b) 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-5-fluor-indol;

c) 3-{4-[4-(2-Oxo-2H-1-benzopyran-4-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonitril;

d) 3-{4-[4-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-1-benzopyran-6-yl)-1-piperazinyl]-butyl}-indol-5-carbonitril;

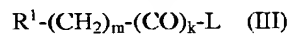
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze.

3. Verfahren zur Herstellung von Piperazin-Derivaten der Formel I gemäß Anspruch 1 sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



worin

R^2 die angegebene Bedeutung besitzt, mit einer Verbindung der Formel III



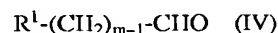
worin

L Cl, Br, I, OH, OCOA, OCOPh, OSO₂A, OSO₂Ar, wobei Ar für Phenyl oder TolyI und A für Alkyl stehen, oder eine andere reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe oder leicht nucleophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet und

R^1 , m und k die angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder daß man in einer reduktiven Aminierung eine Verbindung der Formel VIII



worin

R^1 und m die bereits angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel der Formel II umsetzt, oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere reduzierbare Gruppe(n) und/oder eine oder mehrere zusätzliche C-C- und/oder C-N-Bindung(en) enthält, mit einem reduzierenden Mittel behandelt

oder daß man eine sonst der Formel I entsprechende Verbindung, die jedoch anstelle eines oder mehrerer Wasserstoffatome eine oder mehrere solvolysierbare Gruppe(n) enthält, mit einem solvolysierenden Mittel behandelt, und/oder daß man gegebenenfalls einen Rest R^1 und/oder R^2 in einen anderen Rest R^1 und/oder R^2 umwandelt, indem man z. B. eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CN-, COOH- oder COOA-

Gruppe derivatisiert und/oder daß man z. B. ein primäres oder sekundäres N-Atom alkyliert und/oder daß man eine erhaltene Base oder Säure der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Patentanspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen zur Herstellung eines Arzneimittels.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen bei Bekämpfung von Krankheiten.